

폐경 후 호르몬 보충요법중인 여성에게 병합 투여된 Alendronate의 효과

연세대학교 의과대학 산부인과 교실

안은희 · 정경아 · 김정연 · 배상욱 · 이병석 · 박기현

= Abstract =

The Effect of Additional Alendronate to ongoing Hormone Replacement Therapy in Postmenopausal Women

Eun-Hee Ahn, M.D., Kyung-Ah Jeong, M.D., Jeong-Yeon Kim, M.D.

Sang-Wook Bai, M.D., Byung Seok Lee, M.D., Ki-Hyun Park, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, Yonsei University College of Medicine

Objective : This study was designed for determination of the additional effect of alendronate to ongoing hormone replacement therapy in postmenopausal women.

Methods : Alendronate (10mg/day, orally) was added in 66 postmenopausal women with estrogen replacement therapy who were taken HRT more than 2 years previously. The patients were followed up for 1 year thereafter. We measured bone mineral density and bone turnover markers(osteocalcin, ALP, D-Pyridinoline/Cr) at that time prior to HRT, 1 year, 2 year after HRT and 1 year after combination of alendronate therapy.

Results : The BMD(g/cm²) of L2-4 were 1.09 ± 2.44 (T-score -2.86 ± 0.69) prior to HRT, 0.82 ± 0.07 (T-score -2.53 ± 0.49) 1yr after HRT, 0.80 ± 0.11 (T-score -2.61 ± 0.92) 2yr after HRT, and 0.88 ± 0.08 (T-score -2.05 ± 0.70) after combination therapy. Serum osteocalcin(ng/ml) level were 30.3 ± 14.8 , 21.09 ± 14.09 , 17.31 ± 8.46 , and 10.85 ± 9.09 respectively. Dpd/Cr(nmole/mole) were 7.0 ± 4.5 , 5.82 ± 0.91 , 5.29 ± 2.15 , and 4.22 ± 0.61 . From these results, we can observe more significant increase of BMD and decrease of bone turnover rate following combined therapy rather than HRT only.

Conclusion : This study shows that the addition of alendronate is beneficial in postmenopausal women with ongoing estrogen replacement therapy by preventing or treatment of osteoporosis.

Key words : HRT, Alendronate, BMD, bone turnover markers, osteoporosis

서 론

골다공증은 골량의 감소와 미세 골조직 구조의

변화를 유발하여 골질의 위험을 증가시킨다. 폐경은 갑작스런 에스트로겐의 결핍으로 골형성에 비해 골흡수가 증가하고 골교체율이 증가하게 되어 골다공증을 유발하는 위험인자로 알려져 있

다.¹ 골은 일생동안 지속적으로 재형성이 이루어지는 조직으로, 골소실은 30대 후반부터 시작되는데 초기에는 1년에 0.5% 미만으로 서서히 일어나고, 폐경 후에 에스트로겐의 결핍으로 뼈의 재구성 부위가 증가하여² 골 흡수가 촉진되며 혈중 칼슘농도가 상승하고, 에스트로겐이 부족할 때에는 부갑상선 호르몬에 반응하여 나타나는 파골세포가 증가하여³ 골소실이 급격해지는데 주로 해면골의 소실이 먼저 일어나며 이런 급격한 골소실은 폐경 후 약 8-10년 정도 지속된다.

에스트로겐은 골 재구성 부위를 감소시키고⁴ 파골 세포를 활성화시키는 cytokine인 IL-6 등의 분비를 억제하고⁵ 파골세포의 apoptosis에 관여하며^{6,7} 장내 칼슘의 흡수를 증가시키고 신장을 통한 배설을 억제시켜 골다공증을 예방한다고 알려져 있다. 최근에는 조골 세포계에서 에스트로겐 특이 수용체가 발견되어 골소실에 직접적인 예방작용을 한다고 생각되어^{8,9,10} 폐경후 호르몬 보충요법(HRT)은 골다공증 예방의 기본으로 생각되어져 왔고¹¹, 많은 연구에서 HRT 1년후에 요추골과 대퇴골의 골밀도가 증가하는 것이 관찰되었다.^{12,13} 특히 요추골의 골밀도 증가가 현저한데, 척추 골절은 통증이나 측만증 등의 불편한 임상 증상 뿐만 아니라 다른 골의 골절을 예측하는 지표가 되기 때문에 의미있다.¹⁴

에스트로겐 의존성 골소실은 폐경 후 8-10년 정도 지속되지만 주로 폐경 직후 1년에 집중되어 있고^{15,16} 고령 여성들은 에스트로겐 의존성 골소실보다 연령 의존성 골소실이 우세해지므로 지속적인 HRT에도 불구하고 골밀도의 호전이 관찰되지 않는 경우가 많다. 특히 최대 골량이 적었던 여성이나 골교체율이 빠른 여성, 치료 초기부터 심한 골다공증을 진단받은 여성들은 HRT 단독 투여만으로는 골다공증 치료에 한계가 있어 이를 보완할 수 있는 새로운 치료법이 필요하게 되었다.

Bisphosphonate는 자연 상태에 존재하는 inorganic pyrophosphate와 유사한 구조를 가진 안정된 유도체로서 체내에 흡수된 후 뼈의 무기질 및 파골 세포에 강하게 결합하여 성숙한 파골세포의 cytoskeleton에 장애를 일으켜 골흡수를 억제시키기 때문에 진단된 골다공증 환자의 치료제로 사

용되어져 왔다.¹⁷ Bisphosphonate의 효과는 side chain의 고유한 구조에 따라 다른데, 임상적으로 유효한 bisphosphonate는 inorganic pyrophosphate의 synthetic analogue로서 골교체율을 조절하여 골흡수를 억제한다.¹⁸ 네 개의 carbon amino side chain을 가진 alendronate는 매우 강한 효력을 갖고 있으며 파골세포에 의해 매개되는 골흡수는 억제하지만, 골의 무기질화는 방해하지 않는다.¹⁹ Bisphosphonate는 에스트로겐과 마찬가지로 골흡수 억제제지만 서로 다른 기전에 의해 작용한다고 생각되어지며 1년 이상 사용하면 요추골과 대퇴골의 골밀도를 증가시키고 척추골의 골절을 감소시킨다고 알려져 있다.^{20,21,22} 따라서 HRT 치료에도 불구하고 골밀도의 뚜렷한 호전이 없는 여성들에게 alendronate를 병합 투여할 경우 그 상승작용에 의해 골다공증 예방 효과가 에스트로겐 단독 요법보다 현저할 것으로 기대되어 본 연구를 시행하고자 하였다.

또한 골대사를 반영하는 표지물질을 이용하여 HRT나 alendronate 투여후 임상적 효용을 판별하기도 하는데 보통 혈청 osteocalcin이나 alkaline phosphatase, procollagen extension peptide 등은 골형성의 생화학적 표지자로, 소변의 hydroxyproline, pyridinoline 등은 골흡수의 생화학적 표지자로 사용된다. 폐경후에 이들 골교체의 생화학적 표지자들은 증가한다고 알려져있고^{23,24} 골량과 골교체율 사이에는 반비례 관계가 성립하므로²⁵ 노화에 따른 골소실의 예측과, HRT 등의 골다공증 예방 치료의 효과를 이러한 골대사 표지물질을 측정함으로써 예측할 수 있다는 기대를 하게 되었다.^{26,27}

따라서 본 연구에서는 HRT와 alendronate를 투여 후 골밀도의 변화뿐만 아니라 골대사 표지물질을 측정하여 골교체율의 변화와 골밀도와의 관계에 대해 알아보하고자 하였다.

연구대상 및 방법

폐경 후 2년 이상 지속적인 HRT를 시행해 왔던 여성 중에서 더 이상 의미 있는 골밀도의 변화가 없는 66명을 대상으로 하였다. 대상 환자들은 치료전 골밀도 검사에서 요추골의 T-core가

-2.0이하였고, 당뇨, 갑상선 질환 등의 내분비 질환은 없었다.(Table. 1)

기존의 HRT는 그대로 유지하면서, 매일 아침 식사하기 30분전에 alendronate 10mg을 충분한 물과 함께 복용시켰다.

폐경 후 HRT 시작 전에 골밀도(BMD)검사를 시행하였으며 골형성 지표로 osteocalcin과 alkaline phosphatase, 골흡수 지표로 소변의 deoxypyridinoline을 측정하였고, 혈청 내 creatinin(Cr)으로 교정한 값인 Dpd/Cr의 비를 구하였다.

HRT 1년 후, 2년 후, 그리고 HRT와 alendronate를 병합 투여하고 1년 후에 각각의 검사를 다시 시행하였다.

골밀도(BMD)는 이중에너지 방사선 흡수법

(DEXA)를 사용하였고, osteocalcin은 immuno-

radiometric assay(IRAM)을, 소변의 deoxypyridinolin은 면역 효소 측정법(EIA)을 사용하였고, 일 중 변동을 고려하여 오전 9시에서 12시 사이에 채취하였다.

골밀도와 골대사의 생화학적 표지물질과의 상관관계를 보기 위해 2000년도에 연세대학교 의과대학 산부인과의 폐경 클리닉을 처음 방문하여 HRT에 노출된 적이 없는 환자 100명을 무작위로 추출하여, 폐경 후 경과한 기간에 따른 골밀도와 생화학적 표지자의 변화를 조사하였다.

통계학적 분석은 paired sample t-test를 사용하였고, P value가 0.05이하일 때 통계적으로 의미있다고 하였다.

결 과

Table 1. Baseline Characteristics of Subjects.

N	66명 (Mean \pm S.D.)
Age(yrs)	54.7 \pm 13.9
Menopause(yrs)	48.3 \pm 4.3
BMD, L2-4(g/cm ²)	0.77 \pm 0.08
T-score, L2-4	-2.86 \pm 0.69
BMD, Femur neck(g/cm ²)	0.69 \pm 0.08
T-score, Femur neck	-1.76 \pm 0.80
ALP (IU/L)	94.9 \pm 43.6
Osteocalcin(ng/ml)	30.3 \pm 14.8
Dpd/Cr(nmole/mmmole)	7.0 \pm 4.5

대상 환자군은 모두 66명이고, 평균연령은 54.7 \pm 13.9세였으며 이들의 평균 폐경 연령은 48.3 \pm 4.3세였다. 환자들의 특징은 Table 1과 같다.

폐경 클리닉에 처음 내원한 환자 100명을 대상으로 하여 조사한 골밀도와 생화학적 표지자 (Osteocalcin, Dpd/Cr)의 시간 경과에 따른 변화는 Fig 1, 2와 같다. 요추골과 대퇴골의 골밀도는 폐경 후 경과한 시간에 비례하여 의미있게 감소하였다. Osteocalcin과 Dpd/Cr은 폐경후 경과한 시간에 따라 증가하는 경향을 보이지만 통계학적인 의미는 없었다.

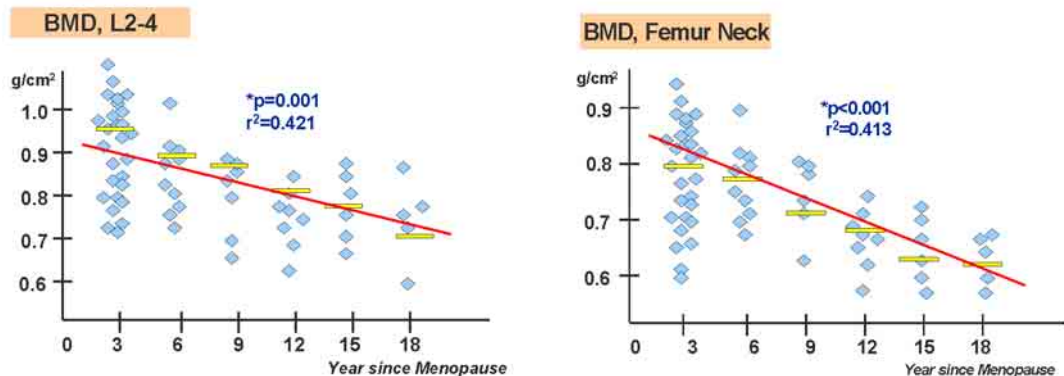


Fig 1. Relationship between BMD and duration of menopause

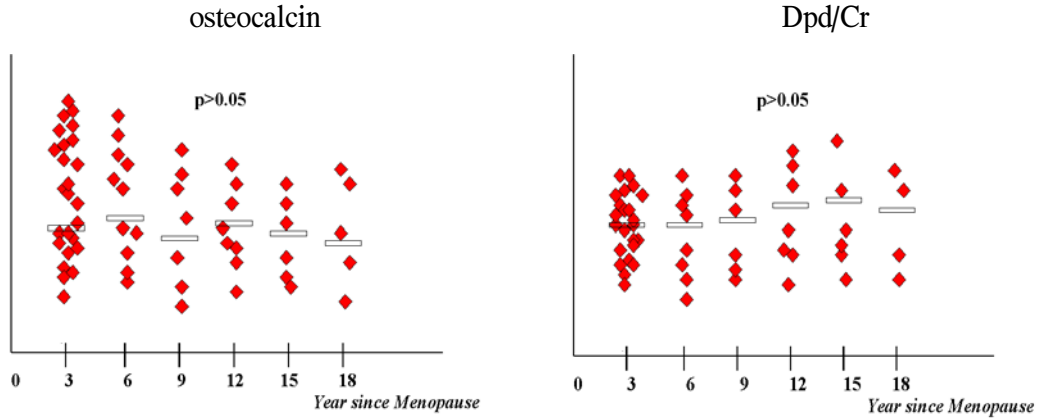


Fig 2. Relationship between biochemical bone markers and duration of menopause

Table 2. Change in BMD after Hormone Replacement Therapy and Addition of Alendronate.

	HRT		HRT+Alendronate
	1yr	2yr	1yr
BMD, L2-4	0.82 ± 0.07^a	0.80 ± 0.11	0.88 ± 0.08^c
T-score, L2-4	-2.53 ± 0.49^b	-2.61 ± 0.92	-2.05 ± 0.70^d
BMD Femur neck	0.71 ± 0.5	0.70 ± 0.11	0.74 ± 0.09
T-score Femur neck	-1.53 ± 0.75	-1.55 ± 0.78	-1.28 ± 0.84

a : P=0.002 for difference between baseline and 1yr HRT group

b : P=0.001 for difference between baseline and 1yr HRT group

c : P=0.026 for difference between 2yr HRT and Addition of Alendronate group

d : P=0.048 for difference between 2yr HRT and Addition of Alendronate group

Table 3. Change in Biochemical markers after Hormone Replacement Therapy and Addition of Alendronate.

	HRT		HRT+Alendronate
	1yr	2yr	1yr
ALP(IU/L)	71.22 ± 52.94	65.31 ± 21.02	68.73 ± 27.75
Osteocalcin(ng/ml)	21.09 ± 14.09^a	17.31 ± 8.46	10.85 ± 9.09^b
Dpd/Cr(nmole/mmmole)	5.82 ± 0.91	5.29 ± 2.15	4.22 ± 0.61^c

a : P=0.014 for difference between baseline and 1yr HRT group

b : P=0.027 for difference between 2yr HRT and addition of Alendronate group

c : P=0.04 for difference between 2yr HRT and addition of Alendronate group

HRT를 시작하기 전의 골밀도와 골대사의 생화학적 표지자를 측정하고, HRT 1년 후, 2년 후 그리고 이후 alendronate를 병합하여 투여하고 1년

후에 각각을 다시 검사한 결과 Table 2, 3 및 Fig 3, 4와 같았다.

HRT를 시작하기 전과 HRT 1년 후를 비교하면

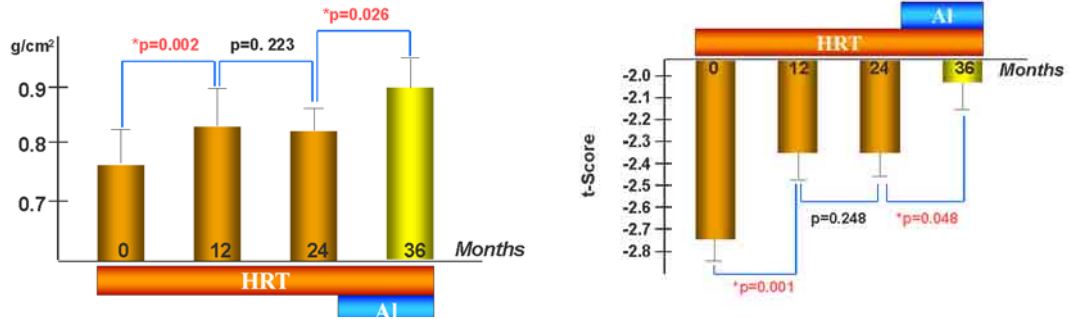


Fig 3. Change in BMD after Hormone Replacement Therapy and Addition of Alendronate.

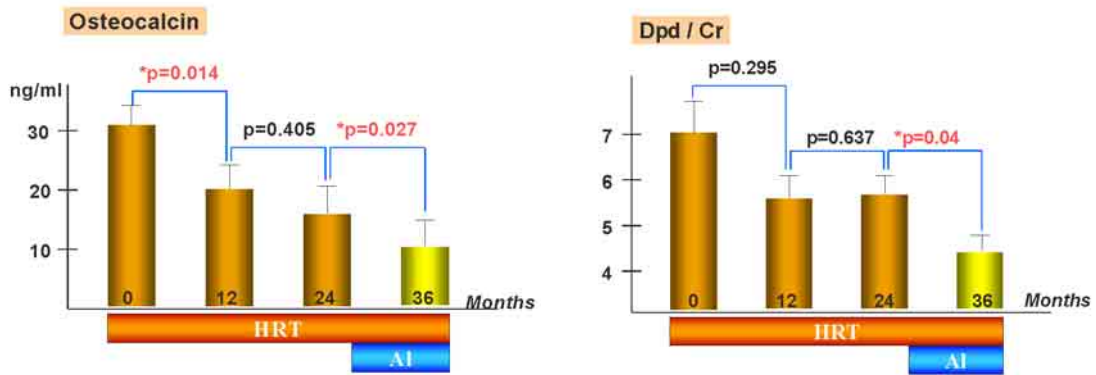


Fig 4. Change in Biochemical markers after Hormone Replacement Therapy and Addition of Alendronate.

대퇴골과 요추골의 골밀도가 증가하고, T-score가 감소하였으며, 특히, 요추골은 통계학적으로 유의하게 호전되었다. 혈청 osteocalcin은 치료전에 비해 유의하게 감소하였고, Dpd/Cr은 감소하였으나 통계학적인 의미는 없었다. HRT 1년 후와 2년 후를 비교하면 골밀도와 골대사의 표지물질 모두 유의한 변화가 없었다. 즉 HRT를 1년 시행한 경우에 비해 2년 시행한 경우에 더 이상 호전된 소견을 보이지 않았다.

기존의 HRT 시행 중에 alendronate를 병합하여 투여한 1년 후의 결과에서 골밀도와 골대사 표지물질에 현저한 변화가 있었는데, 골밀도, 특히 요추골의 골밀도와 T-score가 유의하게 호전되었고, osteocalcin도 유의하게 감소하였다. 따라서 HRT 중에 정지상태에 있던 골밀도 및 골대사에 있어

alendronate의 병합투여로 임상적 효과를 얻을 수 있었다.

고 찰

폐경 후 아무런 치료 없이 시간이 경과하면 그에 따라 골소실이 증가한다는 것은 널리 알려진 사실이다. 에스트로겐 결핍에 의한 골 소실은 폐경 후 몇 년간 지속되는 self-limiting process이며 주로 폐경 초반에 더 심하다.^{28,29} 폐경 후 에스트로겐의 감소는 골대사를 증가시켜 빠른 골소실을 초래하고 따라서 골다공증으로의 진행을 가속화한다.

본 연구에서 폐경 후 경과한 시간과 골밀도 사

이에는 반비례 관계가 있음을 확인하였다. 2000년도 본원 폐경 클리닉에 방문한 환자 중 100명을 무작위로 추출하여 폐경 후 경과한 시간에 따른 골밀도를 조사하였는데 폐경 후 시간이 경과할수록 요추골과 대퇴골의 골밀도가 점차 감소하였고, 통계학적으로 유의한 반비례 관계가 성립되었다(Fig. 1). 이는 폐경 직후의 에스트로겐 의존성 골소실을 보여주고 있으며 시간의 경과에 따라 연령 의존성 골소실의 비중이 더해질 것으로 생각된다. Osteocalcin과 Dpd/Cr은 폐경 후 증가되어 있으나 시간의 경과에 따라 지속적으로 증가하는 소견을 보이지는 않았다(Fig. 2). 골대사 표지물질은 폐경 후 수개월 이내에 증가하는데, 골흡수 인자는 50-150%, 골형성 인자는 50-100%의 증가 소견을 보이며 이러한 골흡수와 골형성의 불균형은 폐경 후기까지 지속되기도 한다. 골대사 표지물질은 골밀도와 음의 상관관계가 있고 그 상관성이 연령의 증가에 따라 더해진다. 본 연구에서는 골대사 표지물질이 신장 기능과 일중 변동에 따라 변화할 수 있는 점을 고려하여 혈청 Cr을 이용하여 교정하였고 대부분의 골대사 표지물질이 오전 2-8시에 최고치에 도달하고 오후 1-11시에 최저치를 보이므로 모든 환자에서 일정한 시간에 검사를 시행하였으나 골대사 표지물질이 골격계 이외의 장기의 영향을 받기도 하고 여러 요인에 따라 변화하는 등 골다공증의 상태를 특이적으로 반영하는 데는 제한점이 있기 때문에 골밀도에서와 같이 시간 경과에 따른 상관성을 증명하지는 못했던 것으로 해석된다.

본 연구의 대상이 된 환자들은 자연 폐경 후 2년동안 HRT를 시행받던 환자들로 요추골 골밀도의 평균 T-score가 -2.86 ± 0.69 인 골다공증 환자들이었다. 폐경 후 급격히 골소실이 진행되면 osteocalcin 등이 폐경 전에 비해 50-100%이상 증가한다고 하며³⁰, 본 연구의 대상환자들 모두 증가된 소견을 보였다.

HRT를 시작하지 1년 후에 요추골과 대퇴골의 골밀도가 증가하였고, T-score가 감소하였다. 특히 요추골의 경우 통계학적으로 유의하게 증가하였다. 이는 에스트로겐이 결핍되어 골의 재구성 부위가 증가하고, 골흡수가 촉진된 상황에서 에스트로겐이 보충됨으로서 골의 안정화와 파골세포

를 활성화시키는 cytokine의 분비를 억제하여 골소실 속도를 지연시킴으로써 골밀도를 증가시킨다고 생각된다. 골형성 표지자인 osteocalcin도 의미 있게 감소하였는데 이는 에스트로겐 치료로 골흡수가 감소하여 osteocalcin이 감소한 것으로 생각되며 에스트로겐 치료는 결과적으로 상승된 골교체를 감소시킨다.³¹ 일반적으로 에스트로겐 투여 후 빠르게는 2주가 지나면서부터 골흡수 표지자가 감소하기 시작하여 3-6개월이 지나면 낮은 상태로 유지되며 골형성 표지자가 감소하는 데는 6-12개월이 걸리게 된다.

HRT를 시작한 후 1년과 2년의 결과를 비교하면, 에스트로겐 사용 1년 후 골소실이 감소하여 골밀도가 증가하고 osteocalcin이 감소하였던 효과는 지속적이지 못하여 호전되었던 임상 결과들이 에스트로겐 사용 2년째에 이르러 plateau 상태를 유지하였다. 이는 폐경 직후 1년 동안에는 에스트로겐 의존성 골소실이 극에 달하나 이후에는 점차 연령 의존성 골소실에 의하기 때문인 것으로 생각된다. 따라서 이러한 plateau 상태를 극복하기 위해서는 에스트로겐 치료를 계속하면서 추가적인 새로운 치료법이 필요하다.

본 연구의 대상이 된 환자들이 치료초기부터 T-score가 -2.5이하인 골다공증 환자들이었으므로 이들의 골소실을 지연시키기 위해 bisphosphonate와의 병합을 시도하였는데, alendronate 투여 후 1년의 결과를 비교하면 요추골의 골밀도, T-score, osteocalcin, Dpd/Cr 모두 호전되는 양상을 보였다. 이는 에스트로겐과 alendronate가 모두 골흡수 억제제로 사용되지만 서로 다른 작용기전을 갖고 있으며 상승 작용으로 골소실을 방지한다고 생각된다.

Alendronate는 1995년 미국 FDA로부터 폐경 후 골다공증의 치료 및 예방 효과를 인정받았으며 골흡수가 증가된 여러 질환의 치료에 널리 사용되어져 왔다. Bisphosphonate가 골흡수를 억제하는 기전은 골의 hydroxyapatite 내에 결합되어 있다가 파골세포에 의해 골흡수가 진행되는 동안 골에서 유리되는데 이때 파골세포는 국소에서 고농도의 bisphosphonate에 노출되고 유리된 bisphosphonate는 파골세포 내로 들어가 여러 생화학적인 과정에 영향을 미치게 되고 또한 apoptosis를 유발하여 결

국 파골세포의 동원, 분화 및 작용을 억제한다. Alendronate는 흡수된 골량에 비해 생성된 골량이 더 많아짐으로써 지속적인 양성 골균형을 유지하여 골밀도가 증가하고 과도한 골흡수를 억제하여 약해진 골의 기계적 자극에 대한 반응성을 증가시켜 소주골의 두께를 증가시키고 골조직의 연결성을 증가시켜 결합부위를 감소시키며 골전환율의 감소로 골조직의 완전한 미네랄 침착 증가를 유도할 것으로 추정된다. 골흡수 억제제 사용 후 3-6개월내에 골교체율을 반영하는 표지자들이 30-60% 정도 감소한다고 하며³², 골흡수 표지자의 감소정도로 1-2년 후 골밀도의 증가를 예측하기도 한다.^{33,34} 에스트로겐 치료 후 감소하다가 이후 plateau 상태를 보이던 osteocalcin 등이 alendronate를 병합 투여한 후 의미있게 다시 감소한 것은 alendronate의 골흡수 억제 기능에 의한 것으로 판단된다.³⁵

골대사 표지물질은 몸 전체의 많은 골재형성 부위의 골형성과 골흡수율을 종합적으로 나타내므로 특정부위의 골밀도보다 전체적인 골소실을 더 잘 반영해 줄 수 있다는 장점에 근거하여 최근에는 골교체율이 임상적으로 골다공증과 골절의 예측인자로 의미가 있는지 확인하려는 노력이 있어왔다. 폐경 직후 뿐만 아니라 70세 이상의 고령자에게서도 골형성, 골흡수는 증가되어 있고³⁶, 골교체율의 측정으로 대퇴골의 골손실을 예측할 수 있다는 보고가 있으며^{37,38}, 골표지물질과 고관절의 골손실이 반비례 한다는 보고 등이 있었다. HRT시작 전에 골표지물질이 높았던 환자들의 HRT 효과가 좋았는데³⁹, 일반적으로 빠른 골전환을 보이는 골다공증 환자는 느린 골전환을 보이는 골다공증 환자에 비해 골밀도가 더 많이 증가하게 된다. 또한 골대사 표지물질 값의 변화되는 백분율은 골밀도 증가와 강한 상관관계를 보여 골흡수 억제제 투여 후 치료 효과를 관찰하는데 유용하게 사용될 수 있다. 즉 골대사 표지물질의 현저한 감소는 골밀도의 증가된 반응으로 이어지며 치료 후에도 골밀도의 반응이 없는 환자들은 골대사 표지물질의 변화도 없거나 적다.

Alendronate는 그 부작용으로 식도염을 초래할 수 있어서 아침 공복 상태에서 충분한 양의 물(약 240ml)과 함께 복용하여야 하고 복용 후에 적어도

30분간은 누워서는 안되는 사용상의 불편함이 있는데 최근 alendronate가 골에서 지속적인 효과를 나타낸다는 근거 하에 기존의 1일 1회 10mg을 날마다 복용하던 방법 대신 1주 1회 70mg을 사용하여 골밀도 증가 효과가 동일했다는 결과가 보고되어 환자의 순응도를 훨씬 더 높일 수 있을 것으로 기대되고 있다. 따라서 alendronate는 향후 보다 유용한 치료 수단으로 전망되는 바 앞으로는 폐경 이후 계속적으로 골형성을 증가시키려면 에스트로겐 뿐만 아니라 칼슘이나 활성비타민 D 등과의 병합 투여의 시도로 그 상승 효과가 어떠한지와 그 효과와 한계점 및 부작용 면에서 과연 얼마나 오랫동안 투여하여야 하는지에 관하여도 연구가 필요할 것으로 사료된다.

결론적으로 본 연구에서는 폐경 후 시간의 경과에 비례하여 골밀도가 감소하고 폐경 직후에는 에스트로겐을 보충함으로써 골밀도의 증가 및 골대사 표지물질의 감소 효과를 얻을 수 있으나 이후 더 이상의 호전을 볼 수 없는 골다공증 환자는 alendronate를 병합투여함으로써 보다 효과적으로 골밀도를 증가시키고 골대사를 감소시킬 수 있었다.

- 참고문헌 -

1. Riggs BL, Melton LJ III. The prevention and treatment of osteoporosis, N Eng J Med 1992;327: 620-7
2. Recker RR, Kimmel D13, Parfitt AM. Static and tetracyclin-based bone histomorphometric data from 34 normal postmenopausal females. J Bone Miner Res 1988;3:133-144
3. Heaney RP. A united concept of osteoporosis. Am J Med 1965;39:377-380.
4. Delmas PD. "Biochemical markers for the assessment of bone turnover in osteoporosis etiology, diagnosis and management" (BL Riggs and LJ Melton, eds). Lippincott-Raven, 1995, Philadelphia
5. Pacifici R, Cytokines, estrogen and the risk of fracture-new data, new questions. N Engl J Med 1998;130:2659-2661.
6. Arnett TR, Lindsay R, Kilb JM, Moonga BA,

- Spowage M and Dempster DW. Selective toxic effects of tamoxifen on osteoclasts: comparison with the effects of oestrogen. *J Endocrinol* 1996;149
7. Jilka RL, Hangoc G, Girsole G, Passeri G, Williams DC, Abrams JS, Boyce 13, Broxmeyer H, Manolagas SC, Increased osteoclast development after estrogen loss : medication by interleukin 6. *Science* 1992;257:88-91.
8. Eriksen EF, Colvard DS, Berg NJ, et al. Evidence of estrogen receptors in normal human osteoblast-like cells. *Science* 1988;241:84-86.
9. Komm BS, Terpening CN, Beuz DJ, Estrogen binding, receptor to mRNA and biologic response in osteoblast-like osteosarcoma cells. *Science* 1988;24; 81-84.
10. Felson DT, Zhang Y, Haman MT, Kiel DP, Wison PW, Anderson JJ. The effect of postmenopausal estrogen therapy on bone density in elderly women *N Engl J Med* 1993;329;1141-1146
11. Lindsay R, Hart DM and Clark DM. The minimum effective dose of estrogen for prevention of postmenopausal bone loss. *Obstet Gynecol* 1984;63;759-763
12. The Writing Group for the PEPI trial. Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the postmenopausal estrogen/progestin intervention(PEPI) trial. *JAMA* 1996;276:1389-1396.
13. Speroff L, Rowan J, Symons J, Gemant H, Wilborn W. The comparative effect on bone density, endometrium, and lipids of continuous hormones as replacccrent therapy (CHART study). A randomized controlled trial. *JAMA* 1996;276;1397-1403
14. Burger H, van Daele PLA, Algra D, et al. Vertebral deformities as prdictors of non-vertebral fractures. *BMJ* 1994;309:991-2.
15. Riggs BL and Melton LJ. Medical progress: Involutional osteoporosis, *N Eng J Med* 314:1676-1684: 1984
16. Riggs BL and Melton LJ. Evidence for two distinct syndromes of involutional osteoporosis *Am J Med* 75:899-901;1986
17. Rodan GA, Fleisch HA, Bisphosphonates: Mechanisms of Action. *J Clin Invest* 97:2692-2696, 1996
18. Fleisch H, Bisphosphonates: pharmacology and use in the treatment of tumor-induced hypercalcemic and metastatic bone disease. *Drugs* 1991;42:91-44.
19. Schenk R, Eggli P, Fleisch H, Rosini S. Quanfitative morphometric evaluation of the inhibitory activity of new aminobisphosphonates on bone resorption in the rat. *Calcif tissne Int* 1986;38:342-9
20. Lindsay R, Cosman F, Lobo RA, Walsh BW, Harris ST, Reagan JE, Liss CL, Melton ME, Burnes CA. Addition of alendronate to ongoing Hormone replacement therapy in the treatment of osteoporosis: A randomized, Controlled Clinical Trial *J Clin Endocrin & Metabol* 1999;84:3076-3081
21. Librman UA, Weiss SR, Brcll J et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Eng J Med* 1995;333:1437-43
22. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Rando-mised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996;348:1535-41
23. Hassager C, Colwell A, Assiri AM, Eastell R, Russell RG, Christiansen C, Effect of menopause and hormaon replacement therapy on urinary excretion of pyrdinium cross-links: A longitadinal and cross-sectional study. *Clin Endocrinol(oxf)* 1992;37: 45-50
24. Uebelhart D, Schlemmer A, Johansen JS, Gineyts E, Christiansen C, Delmas PD. Effect of menopause and hormone replacement therapy on the urinary excretion of pyridinium crosslinks. 1991 *J Clin Endocrinol Metab* 72:367-373
25. Minisola S, Pacitti MT, Ombricolo E, Costa G, Scarda A, Palombo E, Rosso R. Bone turnover and its relationship with bone mineral density in pre-and post-menopausal women wtih or without fractures. *Maturitas* 29(1998) 265-270
26. Rosen CJ, Chesnut III CH, Mallinak Njs, The predictive value of biochemical markers of bone turnover for bone mineral density in early postmenopausal women treated with hormone replacement or calcium supplementation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1904-1910
27. Riis BJ, Overgaard K, Christiansen C Biochemical markers of bone trunover to monitor the bone res-

- ponse to postmenopausal hormone replacement therapy. *Osteoporosis Int* 1995;5:276-280
28. Hansen M. A. Overgaard. K. Christiansen. C. Spontaneous postmenopausal bone loss in different skeletal areas-followed up for 15years. *J. B. Miner Res* 10:205-210;1995
 29. Pouilles. J. M. Tremollieres F. and Ribot C. The effects of menopause on longitudinal bone loss from spine *Calcif Tissue Int* 52;340-343:1993
 30. Harris ET, Gertz BJ, Genant HK, et al : the effect of short term treatment with alendronate on vertebral density and biochemical markers of bone remodeling in early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 76:1399-1403, 1993
 31. Rosen CJ, Chesnut III CH, Mallinak NJS. The predictive value of biochemical markers of bone turnover for bone mineral density in early postmenopausal women treated with hormone replacement or calcium supplementation *J clin Endocrinol Metab* 1997;82:1904-1910
 32. Gamero P, Darte C, Delmas, P.D. A model to monitor the efficacy of alendronate treatment in Women with osteoporosis using a biochemical marker of bone turnover. *Bone* 1999;603-609 (vol 24 No 6. June)
 33. Chesnut C.H. Bell.N.H.. Clark. G. S. et al. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: Urinary N-telopeptide of type I collagen monitors therapeutic effect and predicts response of bone mineral density. *Am J Med* 102:29-37: 1997.
 34. Riis. B.J. Overgaard. K. and Christiansen. C. Biochemical markers of bone turnover to monitor the bone mass response to postmenopausal hormone replacement therapy. *Osteopor Int* 5:276-280; 1995
 35. Lindsay R, Cosman F, Lobo R.A. et al Addition of alendronate to ongoing Hormone replacement therapy in the treatment of osteoporosis: A randomized controlled clinical trial *J. Clinical Endocrinol and Metab* 1999;84:3076-3081
 36. Gamero P, Sornay-Rendu E, Chapuy MC, Delmas PD 1996 Increased bone turnover is a major determinant of osteoporosis in elderly women *J Bone Miner Res* 3:337-379
 37. Mole PA, Walkinshaw MH, Robins SP, Paterson CR Can urinary pyridinium crosslinks and urinary oestrogen predict bone mass and rate of bone loss after the menopause *Eur J Clin Invest* 1992 22:767-771
 38. Walkinshaw MH, Mole PA, Paterson CR Potential value of urinary oestrogen assays in the identification of fast bone losers after the menopause. *Osteoporosis Int* 2:205-209, 1992
 39. Masahashi T, Negoro Y, Kuroki T, Asac M. Noguchi M, Nakanishi M Biochemical markers of bone turnover during hormone replacement therapy *Int J. Gynecol & Obstet* 1999;64:163-166